

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1957

THÈSE

No

504

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Michèle VEAULIN

Née le 14 Avril 1925, à MAGNY (Yonne)

Présentée et soutenue publiquement le

Etude
d'un nouveau produit bactériostatique
et vaso-constricteur
en thérapeutique rhinologique :
le borate de zinc colloïdal

Président : A. AUBIN, Professeur

LYON
BOSC Frères
Imprimeurs-Editeurs
42, quai Gailleton, 42

1957

406

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1957

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Michèle VEAULIN

Née le 14 Avril 1925, à MAGNY (Yonne)

Présentée et soutenue publiquement le

Etude
d'un nouveau produit bactériostatique
et vaso-constricteur
en thérapeutique rhinologique :
le borate de zinc colloïdal

Président : A. AUBIN, Professeur

LYON
BOSC Frères
Imprimeurs-Editeurs
42, quai Gailleton, 42

1957

DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BÉNARD (H.), CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE (G.), LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LÉVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER (E.), OMBRÉDANNE, SANNIÉ, SÉZARY, TANON.

Doyen LÉON BINET.
Membre de l'Institut.
Assesseur JEAN VERNE.

I. — PROFESSEURS :

	MM.
Anatomie	CORDIER.
Anatomie pathologique	DELARUE.
Bactériologie	FASQUELLE.
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports....	CHAILLEY-BERT.
Biologie médicale	N...
Cancérologie médicale et sociale	N...
Carcinologie	OBERLING (C.).
Chimie médicale	JAYLE (M.-F.).
	BROCQ (P.).
	DE GAUDART-
	d'ALLAINES.
Cliniques chirurgicales	MOULONGUET.
	QUÉNU (J.).
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique.....	MERLE d'AUBIGNÉ.
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.).
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie.....	FÈVRE (M.).
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (t.).
Clinique de Neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS.
Clinique de puériculture	LELONG.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS.
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER.
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE.
Clinique des maladies des enfants	DEBRÉ.
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY.
Clinique gynécologique	FUNK-BRENTANO.
	BARIÉTY.
Cliniques médicales	JUSTIN-BESANÇON.
	MOREAU.
	DE GENNES.
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique.....	DEBRAY.
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-
	RADOT.
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN.
Cliniques obstétricales	LANTUÉJOUL.
	VARANGOT.
	LACOMME.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN.
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	RICHET.
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER.
Clinique Rhumatologique et Sociale	COSTE.
Clinique stomatologique.....	DECHAUME.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÈNÈQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE.

Clinique urologique	MM.
Embryologie	FEY.
Génétique	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAMY.
Histologie	SOULIÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	VERNE.
Hygiène et médecine préventive	CATHALA.
Médecine du travail	JOANNON.
Médecine légale	DESOILLE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	PIÉDELIÈVRE.
Pathologie chirurgicale	GALLIARD.
Pathologie exotique	MÉNÉGAUX.
Pathologie expérimentale et comparée	LAVIER.
Pathologie humorale et immunologie expérimentale	LENÈGRE.
(Chaire à titre personnel).	
Pathologie médicale	MERKLEN.
Pathologie et thérapeutique générales	DECOURT.
Pédiatrie sociale	GARCIN.
Pharmacologie et matière médicale	MARIE.
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel)	HAZARD.
Physiologie	DOGNON.
Physique médicale	BINET (Léon).
Radiologie médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	DESGREZ (Henri).
Thérapeutique	PATEL.
	TURPIN.

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

	MM.		
Anatomie	{ DELMAS. DEBEYRE. OLIVIER. CABROL. M ^{lle} GAUTHIER- VILLARS.	Obstétrique	{ GRASSET. LEPAGE. MERGER. MORIN. RAVINA. N... N...
Anatomie patholo- gique	{ BUSSE. GOUYGOU. NEVOT. N...	Ophtalmologie ..	{ DESVIGNES. N...
Bactériologie	{ ETTORI. SCHAPIRA. POLONOWSKI.	Orthopédie	{ JUDET. AUBRY. MADURO.
Biochimie médic.	{ POLONOWSKI. BOURLIÈRE.	Oto-rhino-laryng.	{ CHABAUD. BRUMPT.
Biologie médic. .		Parasitologie	{ ABOULKER. BAUMANN. LORTAT-JACOB.
Dermato-Syphi- ligraphie	DUPERRAT.	Pathologie chirur- gicale	{ GOSSET. LAURENCE. OLIVIER. POILLEUX. VERNE. N...
Embryologie	TUCHMANN. BULLIARD. COUJARD. TUCHMANN.	Pathologie expér.	{ MAURICE. LOEPER.
Histologie	CORNET.		{ BERNARD. BOUDIN.
Hydrologie	{ BOYER. DEPARIS.	Pathologie médi- cale	{ CASTAIGNE. CONTE. DOMART. LAMOTTE. LAROCHÉ.
Maladies infec- tieuses	BASTIN. DÉROBERT.		
Médecine légale et du travail ..	{ GAULTIER. HADENGUE. N...		
Neurochirurgie .	DAVID.		
Neurologie	LHERMITTE.		

Pathologie médi- cale	{ MILLIEZ. PEQUIGNOT. PERRAULT. RAMBERT. THIEFFRY. TURIAT. N...	Physique méd. ..	{ DJOURNO. GOUGEROT.
Pédiatrie	{ JOSEPH. N... N...	Pneumo-Phtisiolo- gie	KREIS.
Pharmacologie ..	{ CHEYMOL. M ^{lle} LÉVY.	Psychiatrie	N...
Physiologie	{ BARGETON. PARROT. DEJOURS.	Psychiatrie infan- tile	MICHAUX.
		Rhumatologie ...	DELBARRE.
		Stomatologie	{ M ^{me} CHAPUT. CERNÉA.
		Thérapeutique ..	CHASSAGNE.
		Urologie	KUSS.

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent :

	MM.		MM.
Clinique chirurgi- cale	{ AMELINE. HUGUIER. LÉGER. PADOVANI. N... ROUX. RUDLER. SICARD.	Clinique médicale	{ HAGUENAU. HAMBURGER. KOURILSKY. MARCHAL. N...
Clinique médicale	{ BROUET. N... N... DREYFUS. FAUVERT.	Clinique obstétri- cale	{ ESCALLE. MAYER. N...
		Clinique ophtal- mologique	{ OFFRET. RENARD.
		Clinique urologi- que	COUVELAIRE.

Secrétaire général de la Faculté J. MOREL.
Secrétaire M^{lle} CHAINTREUIL.

Conservateur, chargé de la Direction Docteur A. HAHN.
Conservateur M^{lle} GOICHON.
Bibliothécaires { M^{lles} DUMAITRE, LAURENT, LE NOIR,
QUIÉVRIEUX.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. AUBIN

*Professeur de Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
à la Faculté de Médecine de Paris
Laryngologiste de l'Hôpital Lariboisière
Officier de la Légion d'Honneur*

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. BOUCHET

Laryngologiste Honoraire des Hôpitaux de Paris

Qui nous a accueillie dans son service avec la plus grande bienveillance, nous a dispensé son remarquable enseignement, et ne nous a jamais ménagé ses conseils.

En témoignage de respectueux attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. AUBRY

Laryngologiste de l'Hôpital St-Antoine

En témoignage de notre reconnaissance pour le bienveillant intérêt qu'il nous a manifesté en toutes circonstances.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. PIALOUX

Laryngologiste des Hôpitaux de Paris

Sa bienveillante compréhension et ses conseils amicaux ne nous ont jamais fait défaut.

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance et l'assurance de notre entier dévouement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J.J. DEBAIN

Laryngologiste des Hôpitaux de Paris

Dont l'enseignement nous fut précieux.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. SENECHAL

*Assistant d'Oto-Rhino-Laryngologie
des Hôpitaux de Paris*

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance pour l'aide qu'il nous a apportée tout au long de nos études de spécialité, ainsi que dans la réalisation de ce travail.

INTRODUCTION

Il est peu de domaines de la pharmacopée qui soient aussi riches que celui des gouttes nasales. Mais il est également peu de domaines où les conditions physiologiques de l'action médicamenteuse aient été si négligées.

Il y a loin, en effet, de l'activité d'une solution métalloïdique ou antibiotique *in vitro*, où elle foudroie les germes pathogènes, à l'action sur une muqueuse, dont elle peut du même coup altérer la structure. Cela est particulièrement vrai pour la muqueuse nasale, dont la fragilité de l'épithélium cilié aux agressions microbiennes et médicamenteuses a été décrite depuis longtemps par PROETZ.

Il est donc spécialement important d'étudier, pour ces solutions nasales, non seulement l'activité *in vitro* sur les germes pathogènes, mais encore l'action physiologique sur la muqueuse. N'oublions pas l'abus familial des instillations nasales, surtout chez l'enfant, et la fréquence des rhinites ainsi entretenues ou même créées.

La solution colloïdale de borate de zinc à 0,2 %, mise au point par HILLE, de Chicago, dont nous avons été amenés à vérifier l'activité clinique, nous paraît intéressante sous ce rapport: à une activité bactériostatique et décongestionnante certaine, elle ajoute l'avantage primordial, aux doses usuelles, d'une absence complète de toxicité, tant générale que locale.

HISTORIQUE

Le, ou plutôt les borates de zinc sont des corps chimiques très peu connus. Les premières préparations sont dues au chimiste allemand ROSE qui, en 1853, décrivit deux borates potassiques qu'il avait obtenus en mélangeant des solutions chaudes de borax et de sulfate de zinc.

Trente ans plus tard, en 1883, le chimiste français DITTE prépara des borates acides en partant de l'hydrocarbonate de zinc et de l'acide borique. En faisant varier les conditions de température, il obtenait deux borates cristallisés. Celui dont la composition paraît la mieux établie répond à la formule d'un biborate $\text{Zn B}_4\text{O}_7$, à des degrés d'hydratation variables entre 4 et 7 molécules d'eau. DITTE décrivait les cristaux comme des prismes à quatre pans, terminés par un biseau symétrique. Mais, au contact de l'eau, les borates acides se décomposent, une partie de l'acide borique passant dans la solution, tandis que précipite un borate basique insoluble.

En 1893, les compte-rendus de l'Académie des Sciences signalent la préparation d'un borate anhydre par OUVARD, et d'un bromoborate (Br_2Zn , 8BrO_3 , 6ZnO) par ROUSSEAU et ALLAINÉ. On a parlé aussi des borates de zinc ammoniacaux. ,

Il ne semble pas que les borates de zinc aient jamais trouvé d'emploi industriel.

En thérapeutique, avant ces toutes dernières années, un seul travail, à notre connaissance, a été consacré au borate de zinc. Il s'agit d'une publication de KOLLO en Allemagne, parue en 1893 dans le Pharm. Post. Le produit proposé était un biborate : $\text{Zn B}_4\text{O}_7 + 7\text{H}_2\text{O}$. Il se présentait sous forme d'une poudre blanche, soluble dans les acides. KOLLO

lui attribue de remarquables propriétés antiseptiques ; il en recommande l'usage en saupoudrage dans le traitement des plaies, et sous forme de pommade au 1/10 dans celui de l'eczéma. Ce travail, publié dans un périodique peu connu, n'éveilla aucun écho. Cependant les Annales de Merck le mentionnèrent.

L'obstacle majeur pour l'utilisation thérapeutique des borates de zinc était leur insolubilité. On les employait cependant en dermatologie, comme succédanés de l'oxyde de zinc.

C'est au chimiste américain HILLE, de Chicago, qu'on doit la découverte d'un procédé de préparation et de stabilisation d'un borate de zinc colloïdal. Le produit obtenu présente tous les caractères d'une solution ; son action pharmacodynamique est fort intéressante.

Quelles propriétés pourrions-nous prêter, a priori, au borate de zinc ? Les sels de zinc sont entrés depuis fort longtemps dans la pratique quotidienne comme topiques et antiseptiques.

En 1759, Nicolas LEMERY mentionne le vitriol blanc, ou sulfate de zinc : « On s'en sert extérieurement en collyre pour les maladies des yeux ».

La fameuse injection de RICORD, dans la gonorrhée, associait le sulfate de zinc à l'eau de Rosa, au tanin, à la teinture de cachou et au laudanum de Sydenham.

Au siècle dernier, le zinc et le bore sont habituellement recommandés dans les traités de thérapeutiques pour le traitement des affections nasales et oculaires. GUBLER, professeur de thérapeutique à la Faculté de Médecine de Paris, écrit, en 1874, du sulfate de zinc : « Il diminue les hyperémies des tissus qu'il traverse et modère les flux sécrétoires ».

L'Officine de DORVAULT, dans son édition de 1880, classe le sulfate de zinc parmi les « Errhins », c'est-à-dire les médicaments qui contrôlent la production du mucus nasal, et l'indique comme remède contre le coryza, sous forme de poudre et de soluté.

De façon encore plus précise, BOUCHUT et DESPES écrivent : « On peut arrêter à ses débuts l'inflammation aiguë catarrhale de la membrane muqueuse à l'aide de lotions froides et astringentes, assez fréquemment répétées à l'intérieur des narines, avec de l'eau froide tenant en dissolution du sulfate de zinc à 0,5 % ». Ils conseillent également l'eau boriquée, à raison de 30 grammes d'acide borique par litre.

En 1900, MANQUAT écrit à propos des sels de zinc : « Appliqués sur les tissus en solution concentrée, ils sont caustiques ; en solution étendue, ils sont simplement astringents, et exercent sur les tissus et sur les vaisseaux une action constrictive ».

Sous la plume de SOULIER, professeur de thérapeutique à Lyon en 1891, on peut lire : « Comme modificateur de certaines muqueuses enflammées, spécifiquement ou non, c'est à la fois comme antiseptique, comme astringent, comme modificateur de surface que la préparation de zinc doit agir ».

Ce même auteur rappelle que : « DUMAS, PASTEUR et LISTER avaient placé l'acide borique très haut dans l'échelle des antiseptiques... néanmoins non caustique, astringent et peu toxique ». Il ajoute encore que « l'action désodorisante de l'acide borique est bien connue des fabricants d'eau de toilette », et que « son action locale serait assez anesthésiante, comme le signale LIERREICH, d'où la qualification d'« anoestheticum minerale ». Il semble que l'acide et le sel aient une action antiphlogistique, action que l'on peut rapporter à l'influence qu'ils exercent sur les leucocytes pour en ralentir les mouvements ».

Pour M. LEGENDRE, autour d'un Traité Pratique d'Antisepsie (Paris, 1888) : « l'acide borique est le type de l'antiseptique médical suffisamment actif contre les micro-organismes, et cependant bien toléré par les tissus ».

Enfin, l'acide borique a été souvent préconisé comme antiseptique oculaire. HORNER, de Zurich, considère le mélange des acides borique et salicylique comme l'antisepti-

que oculaire de l'avenir. FERGUSSON recommande vivement l'acide borique finement pulvérisé dans l'ophtalmie purulente, et LEWIN insiste sur l'utilité de l'acide borique dans les conjonctivites produites par l'emploi prolongé de l'atropine.

Ces références n'ont pas seulement un intérêt historique. Elles conduisent à penser que le borate de zinc mérite de prendre une place dans l'arsenal thérapeutique du praticien.

PROPRIETES CHIMIQUES — PREPARATION

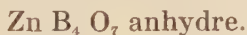
Le produit obtenu par double décomposition entre sulfate de zinc et sulfate de sodium en solution aqueuse, est un borate basique, insoluble, correspondant, selon les concentrations et les températures, à l'une ou l'autre des formules établies par ROSE (Pogg. Ann., 88, 299) :



Ces sels sont décomposés par l'eau, avec dépôt d'oxyde de zinc.

Par contre, cette double décomposition, effectuée dans des conditions de concentration et de température étroitement déterminées, en présence de protecteurs classiques des colloïdes minéraux (gélatine partiellement hydrolysée et glucose), conduit à une solution à peine opalescente, neutre et stable.

La concentration de 2 pour mille de borate de zinc (celle de la solution que nous avons expérimentée) est calculée sur une formule théorique :



Caractères généraux.

C'est une solution légèrement ambrée, légèrement opalescente, moussant par agitation.

L'opalescence croît avec la température. Elle atteint son maximum vers 90° ; la solution prend un aspect laiteux qui

disparaît au refroidissement. Plusieurs chauffages la font jaunir (glucose).

La densité à $+ 15^{\circ}$ est de 1,04.

Le pH est de 6,9 à 7.

Caractérisation des composants.

Le zinc est isolable sous forme de sulfure par passage d' H_2S au voisinage de 90° en milieu acétique. Pour le doser par iodométrie classique, on opère la précipitation en tampon formique. Ce sulfure de zinc est isolé par centrifugation, et lavé au chlorure d'ammonium.

L'ion bore se caractérise et se dose sans difficultés par les méthodes usuelles.

L'hydrolysate de gélatine peut s'apprécier par formol-titration.

PROPRIETES BACTERIOSTATIQUES

L'étude du pouvoir bactériostatique du borate de zinc colloïdal a été faite par M. GAILLARD, dans le service de Mme S. SCHIFF-WERTHEIMER, à la Clinique Ophtalmologique des Quinze-Vingts.

Expériences in vitro.

Le produit a été expérimenté sur des souches de staphylocoque pathogène, de streptocoque et de pneumocoque fournies par le service de la collection de l'Institut Pasteur. A partir de ces souches, on a préparé des dilution à 3.500 germes par mm³ pour le streptocoque, 4.500 par mm³ pour le staphylocoque, 3.600 pour le pneumocoque.

Les essais sont conduits de la façon suivante : on utilise trois séries de 10 tubes, soit une série par germe. On dispose dans chaque tube 3 gouttes de la solution bactérienne. On ajoute ensuite uniformément 1 cm³ de bouillon. Enfin le produit à tester est réparti ainsi : 1 goutte dans le 1^{er} tube, 2 gouttes dans le second, 3 dans le troisième et ainsi de suite jusqu'à 10 gouttes.

Une gamme comparative est établie avec de la pénicilline : 500.000 Unités Oxford de pénicilline sont mises en solution dans 5 cm³ de sérum physiologique et sont réparties de la manière suivante : 3 gouttes dans le premier tube de chaque série, 2 gouttes dans le second, 1 goutte dans le troisième ; après quoi, on procède à une dilution de pénicilline : 10⁻¹, 10⁻², 10⁻³, 10⁻⁴, 10⁻⁵, 10⁻⁶, 10⁻⁷.

Les gammes ainsi réalisées sont placées à l'étuve vingt-quatre heures.

Au bout de ce temps, on procède à la lecture. Les résultats sont les suivants :

— Pour le staphylocoque, à 3.500 germes par mm³, la dilution minima qui stoppe la croissance, et laisse un bouillon clair, est la dilution à 5 gouttes du produit. Pour la pénicilline, toutes les dilutions stoppent la croissance.

— Pour le streptocoque, il faut 7 gouttes du produit, et toutes les dilutions de pénicilline arrêtent la croissance.

— Pour le pneumocoque, il faut 5 gouttes du produit et 10⁻⁵ gouttes de pénicilline.

Etant donné qu'une goutte de pénicilline représente 5.000 Unités Oxford, il en résulte que 10⁻⁵ = 0,5 Unité Oxford.

Si l'on veut tirer une équivalence, on peut dire, puisque 5 gouttes du produit ont le même pouvoir bactéricide que 0,5 Unités Oxford de pénicilline, qu'une goutte de borate de zinc a un pouvoir bactériostatique égal à 0,1 Unité Oxford de pénicilline.

Expériences in vivo.

Elles ont été faites sur l'œil du lapin. Des conjonctivites microbiennes à entérocoques et staphylocoque doré ont été provoquées. Après instillation de borate de zinc colloïdal, à raison d'une instillation toutes les deux heures pendant le jour, l'œil est revenu à l'état normal au bout de quarante-huit heures.

Dans les conjonctivites humaines d'intensité moyenne, le pourcentage d'amélioration et de guérison est sensiblement égal à celui qu'on obtient avec les colorants.

En conclusion, on peut dire que le pouvoir bactéricide du borate de zinc colloïdal à 2 pour mille est à peu près égal à celui du bleu de méthylène à 1 pour mille.

TOXICOLOGIE GENERALE

Aucun des traités classiques de toxicologie ne mentionne le borate de zinc, ce qui ne saurait nous étonner, étant donnée l'insolubilité du produit.

Le bore par contre, ou plutôt l'acide borique, est un corps parfaitement bien connu sous ce rapport. Il n'est pas absorbé par la peau intacte, mais l'est parfaitement par les muqueuses. Son élimination se fait par les urines, les glandes salivaires.

Sa toxicité, quoique faible, est réelle. Quatre grammes d'acide borique tuent un lapin en dix-sept heures (NEUMANN), avec asthénie, gastro-entérite, accélération du pouls. A la dose quotidienne de 0 gr. 50 par jour, il provoque la mort du cobaye en douze à quatorze jours (SANTESON).

Le bore exercerait une action déshydratante sur le protoplasme et inhiberait les processus généraux du métabolisme (FABRE).

Chez l'homme, la dose de 4 à 8 grammes par voie digestive peut être toxique. Des malades ont pu succomber à l'administration d'un lavement contenant 40 grammes d'acide borique (CATRIN). Des accidents mortels ont été signalés après lavage de la cavité pleurale avec une solution à 50 pour mille (MOLODENKOW). Des accidents plus ou moins sérieux ont été observés après saupoudrage de larges plaies ou de brûlures avec de l'acide borique (COPE).

Chez le nourrisson, des cas de mort par ingestion accidentelle d'eau boratée (3 à 6 grammes d'acide borique) ont été signalés par Mc NALLY et RUST.

Une étude très complète, au point de vue chimique et clinique, d'une intoxication mortelle à la suite d'un impor-

tant saupoudrage d'une dermatite par l'acide borique chez un enfant de 8 mois, a été faite par C. BROOKE. Il existait une atteinte nerveuse avec coma, une atteinte digestive, avec mélæna, entérite hémorragique, légère ascite et lésions hépatiques ; enfin un érythème presque généralisé. Les examens histologiques montrèrent une dégénérescence discrète des cellules hépatiques et des cellules des tubes contournés du rein et une importante involution thymique.

Il n'existe pas d'antidote spécifique ; récemment MOSCHLIN a proposé le véritol (bêta-p-hydroxyphényl-isopropyl-méthyl-amine).

Les intoxications chroniques sont rares. FÉRÉ a réuni sous le nom de borisme les accidents cutanés et digestifs de l'intoxication chronique par l'acide borique.

Pendant longtemps, les opinions des divers auteurs au sujet de la toxicité de l'acide borique, ont été aussi peu concordantes que possible, les uns affirmant l'absence totale de toxicité, les autres rapportant des cas d'intoxications mortelles.

C'est CHEVALIER (1904) qui trouva l'argument décisif ; si les accidents sont rares, c'est en raison de son absorption difficile, et de son élimination rapide par les urines. Mais quand le rein est touché, peuvent survenir des accidents graves et même mortels.

Nous admettons avec FABRE (1957) que les doses mortelles d'acide borique sont de 2 à 3 grammes pour le nourisson, de 15 à 20 grammes pour l'adulte ; et avec DOURIS (1951) que l'organisme tolère environ 50 milligrammes par jour.

Il est hors de question d'atteindre des doses aussi importantes avec des pulvérisations de borate de zinc à 0,2 %. Ce n'est donc pas par le bore qu'il contient que le produit peut être toxique.

Quant au zinc, une forme au moins des intoxications qu'il peut provoquer, est bien connue en médecine industrielle : il s'agit de la « fièvre des fondeurs » ou « fièvre de zinc »,

intoxication aiguë, bénigne, évoluant en vingt-quatre heures, fréquente chez les ouvriers travaillant dans une atmosphère chargée de vapeurs d'oxyde de zinc (15 milligrammes par mètre cube).

En dehors des cas d'empoisonnement accidentel ou dans un but de suicide, dus en général au chlorure de zinc, et où les lésions sont essentiellement des brûlures, FONZES-DIACON (1930) rapporte plusieurs cas d'intoxication dus au sulfate de zinc : ce sel, qui ressemble beaucoup au sulfate de soude, est parfois prescrit à cause de son action vomitive. Mais au-delà de 1 g. 20, il devient toxique.

On a récemment préconisé le B.A.L. comme antidote (DE-ROBERT).

Expérimentalement, on a pu étudier l'action générale des sels de zinc solubles. La dose toxique, en zinc est de 50 à 60 grammes (FABRE).

Pas plus que le bore, le zinc contenu dans la solution de borate de zinc, ne peut donc être toxique.

ACTION SUR LA FONCTION CILIAIRE

Il n'est guère de localisations où le grand principe hippocratique « *primum non nocere* » ne doive être appliqué de façon plus impérative qu'au niveau de la muqueuse nasale. Il y a longtemps déjà PROETZ énonçait l'obligation, pour toute solution destinée à entrer en contact avec la muqueuse nasale, de respecter scrupuleusement l'activité physiologique de cette muqueuse, c'est-à-dire son activité ciliaire et son activité sécrétoire, la seconde conditionnant le bon fonctionnement de la première.

Pourquoi est-il si important de conserver cette fonction ciliaire ? Et en quoi consiste-t-elle ?

L'activité ciliaire est une activité très générale, phylogénétiquement très ancienne, puisqu'on la retrouve des protozoaires aux vertébrés. Elle remplit toujours des fonctions importantes dans tout le règne animal, qu'il s'agisse de fonction intéressant la nutrition, la motilité ou la défense de l'organisme.

Chez l'homme, les fosses nasales ainsi que les sinus de la face sont tapissés d'un épithélium cilié, à l'exception de la tête du cornet inférieur et de la zone olfactive.

Les cils ont environ $7\ \mu$ de long ; leur nombre, pour chaque cellule épithéliale, est variable. A l'état physiologique, ils sont animés de battements extrêmement rapides (environ 500 battements par minute).

Par analogie avec les mouvements nystagmiques on a distingué dans ce mouvement deux phases, ou secousses :

— Une secousse rapide, ou phase active, très rapide.

— Une secousse lente, ou phase passive, ou mouvement de rappel, ramenant le cil dans sa position d'équilibre, à la fin de la secousse rapide.

Ces mouvements présentent un certain nombre de caractéristiques :

1° *Le cil doit être immergé dans une phase liquide*, à l'état normal le mucus nasal, dont la viscosité ne varie physiologiquement que dans d'assez faibles limites.

La siccité détermine un arrêt du mouvement ciliaire, assez longtemps réversible d'ailleurs.

L'étude physiologique du mouvement ciliaire est donc inséparable de celle du mucus. On distingue dans ce mucus deux couches :

— Une couche profonde, de consistance relativement fluide, où sont immergés les cils.

— Une couche superficielle, plus visqueuse ; mais ceci peut être dû simplement à l'évaporation très intense que provoquent les courant aériens. Cette couche est située au niveau de l'extrémité libre des cils. C'est cette couche superficielle qui, propulsée sans arrêt, comme un tapis roulant vers le pharynx, évacue germes et particules qui se déposent à la surface et adhèrent.

2° *Les mouvements sont polarisés.*

Chez tous les mammifères, le mucus nasal est propulsé de la partie antérieure des fosses nasales jusqu'au rhinopharynx, où il est dégluti grâce aux mouvements du voile du palais.

Au niveau de la trachée, ce mouvement se fait de bas en haut, expulsant le mucus vers le larynx.

Le trajet est parfois sinueux, cette polarisation n'impliquant pas un trajet direct.

Dans un nez humain normal, douze à quinze minutes suffisent pour que le film de mucus soit renouvelé entièrement.

3° *Le mouvement ciliaire offre une remarquable résistance à l'infection.*

PROETZ assure en effet que, exception faite des rhinites atrophiques sévères, les infections nasales de tous types, les sinusites chroniques même, laisseraient subsister au niveau de la muqueuse enflammée des zones d'activité ciliaire normale.

Par ailleurs, des particules relativement lourdes, globules rouges par exemple, beaucoup plus lourdes que chaque cil considéré isolément, sont propulsées par secousses rapides avec une force considérable.

Enfin dernière manifestation de la résistance de ce système ciliaire: le mouvement persiste in situ plusieurs heures après la mort. Cette qualité trouve son application dans la méthode la plus couramment employée pour l'étude expérimentale du mouvement ciliaire.

4° *Cette fonction ciliaire est au contraire très sensible à un certain nombre d'influences physico-chimiques.*

Nous l'avons vu, elle ne résiste pas au dessèchement. Si la viscosité du milieu varie dans d'assez larges limites, les mouvements perdent de leur efficacité.

Le mouvement ciliaire est très sensible aux variations de température. Au-dessus de 40°, au-dessous de 10°, il s'arrête très rapidement. Mais, alors qu'il est facile d'obtenir sa réapparition en augmentant la température, il peut être impossible de l'obtenir en la diminuant.

Il n'est pas sensible à la lumière.

Certains anesthésiques locaux le modifient. La cocaïne au 1/10 l'arrête en quelques minutes. Les anesthésiques volatils sont sans action sur lui (intérêt pour l'anesthésie à l'éther des animaux de laboratoire).

Il est assez influencé par le pH du milieu. Les limites acceptables sont assez mal définies. Il semble qu'au-dessous de pH 6 et au-dessus de pH 8, les cils manifestent des troubles

se traduisant par une diminution notable de la vitesse et de l'efficacité des battements.

La muqueuse nasale possède donc, grâce à l'activité ciliaire, le moyen, non seulement d'assurer elle-même sa propreté, mais aussi de se protéger, au moins partiellement, contre beaucoup d'agressions microbiennes ; en tous cas, d'en raccourcir fréquemment la durée et d'en limiter les effets.

Il est tout à fait illogique de se priver, en invoquant un impératif thérapeutique, de cette aide fournie par la nature. On ne peut que regretter les dégâts que peuvent causer certains agents médicamenteux, parfaitement efficaces par ailleurs comme antibiotiques ou bactériostatiques, en privant la muqueuse nasale de son activité ciliaire, pendant une période pouvant aller jusqu'à plusieurs semaines. La muqueuse reste exposée aux agressions microbiennes, surtout si l'on a utilisé un antibiotique possédant une action élective sur certains germes : on aura ainsi favorisé l'exaltation des germes qui lui résistent par suppression des phénomènes normaux d'antibiose.

N'oublions pas, enfin, que la régénération de l'épithélium respiratoire n'est complète qu'au bout d'un temps qui, dans bien des cas, doit approcher trois mois (MADURO).

Méthodes d'étude du mouvement ciliaire.

On peut en distinguer trois types :

- Les tests biologiques, *in vivo* ou *in vitro*.
- Les tests histologiques.
- Les tests cliniques.

1° Les tests biologiques.

— Expériences sur l'animal vivant. — On observe au microscope la muqueuse nasale de l'animal anesthésié, exposée chirurgicalement.

Cette méthode est évidemment celle qui se rapproche le plus des conditions naturelles. Elle permet, de plus, une observation de longue durée.

Cependant elle présente un certain nombre d'inconvénients techniques qui lui font souvent préférer la méthode suivante.

— Etude *in vitro* de l'activité ciliaire. — Elle consiste en l'observation de l'activité ciliaire de fragments de muqueuse nasale d'animaux de laboratoire ou plus souvent de trachée de lapin.

L'animal est sacrifié immédiatement avant l'expérience. La trachée est prélevée entre deux clamps, pour éviter toute souillure, et immédiatement découpée en fragments d'un demi centimètre carré environ. On observe les détails de la muqueuse de ces fragments à l'aide, soit d'un « ultropak », soit d'un microscope ordinaire, mais avec un éclairage épiscopique.

L'étude de l'action d'une solution sur l'activité ciliaire peut s'effectuer soit en immergeant directement le fragment dans le liquide à étudier, soit en instillant sous le microscope une goutte de la solution sur le fragment en cours d'observation, lorsqu'on a acquis la certitude que l'activité ciliaire à son niveau est stable et régulière.

Les deux méthodes n'ont pas la même valeur, mais se complètent. Un fragment de muqueuse, plongé au sein d'un liquide qui dilue le mucus, se trouve dans des conditions très anormales et la persistance, durant quelques temps, de l'activité ciliaire dans de telles conditions, est un sûr garant de l'innocuité de la substance à étudier. La méthode de l'instillation d'une goutte sur la muqueuse fournit des résultats plus nuancés.

En utilisant ce dernier procédé, trois éventualités sont possibles :

— Dès l'instillation, on note un arrêt immédiat du mouvement ciliaire, et fréquemment, dans les quelques secondes qui suivent, l'apparition d'un exsudat blanchâtre, té-

moins d'une nécrose superficielle de la muqueuse. La nécrose n'intéresse pas que les cils, elle va jusqu'au chorion. Il faudrait, *in vivo*, plusieurs semaines pour qu'une nouvelle couche d'épithélium cilié se reconstitue.

— Tout au contraire, il peut s'agir d'une solution qui n'entraîne pas de modification notable des battements ciliaires. C'est le cas du sérum physiologique par exemple.

— Enfin, le cas le plus fréquent est celui d'une solution qui provoque un ralentissement du battement ciliaire, mais de façon modérée, et plus ou moins immédiate. Le facteur temps prend ici toute sa valeur.

Comment, dans ce cas, apprécier la nocivité relative de la solution ?

L. G. CHEVANCE a formulé le critère suivant qui est à l'heure actuelle assez généralement reconnu :

« Est acceptable en thérapeutique nasale toute solution ou suspension dont une goutte, déposée sur un fragment de muqueuse, n'entraîne pas au bout de dix minutes un ralentissement de plus de la moitié de l'activité ciliaire initiale, et ce, pour trois expériences au moins, pratiquées sur des animaux différents ».

Cette méthode est remarquable par la facilité et la rapidité des tests qu'elle permet. Cependant, certaines précautions sont nécessaires : température à 25°, humidité suffisante.

Cette méthode est naturellement criticable au même titre que toutes les méthodes d'expérience *in vitro*. Cependant on n'a jamais observé de différence notable entre les tests pratiqués sur l'animal vivant et ceux pratiqués sur fragment de trachée.

C'est par cette méthode que L.G. CHEVANCE a testé l'action de la solution de borate de zinc sur l'activité ciliaire.

2° *La méthode histologique.*

On procède de la façon suivante : pendant huit à dix jours, on instille bi ou tri-quotidiennement la solution à etudier dans les narines d'un lot de cobayes. Ensuite, après fixation in vivo de la muqueuse nasale par le liquide de Susa, on sacrifie l'animal, on prépare des coupes histologiques. Après coloration (trichrome de Masson) on examine au microscope : la bordure ciliaire doit être conservée.

Cette méthode, dont la valeur n'est que confirmative, exige de nombreux animaux ; elle est longue et très délicate : il est difficile malgré des techniques appropriées d'obtenir une image histologique interprétable de muqueuse nasale de cobaye.

3° *La méthode clinique.*

Elle consiste à colorer, à l'aide de poudre de bleu de méthylène, un échantillon du produit à tester, dont on dispose une goutte sur le bord libre du cornet inférieur, un centimètre environ en arrière de la tête.

On mesure ensuite le temps mis par l'index coloré pour parvenir jusqu'au niveau du pharynx, juste au-dessous du voile, le sujet demeurant assis et immobile durant l'expérience. Il faut normalement dix à quinze minutes pour que le produit coloré atteigne le pharynx.

Cette méthode n'a qu'une valeur assez faible comparée aux précédentes.

Action de la solution de borate de zinc sur l'activité ciliaire.

L.G. CHEVANCE a testé le produit sur des fragments de muqueuse de trachée de lapin, selon la méthode décrite plus haut.

Ses conclusions ont été que :

« *La solution de borate de zinc à 0,2 % n'altère pas sensiblement l'activité ciliaire* ».

Nous restons donc très en-deça du critère expérimental énoncé plus haut. Ceci nous permet de ranger le borate de zinc dans le groupe, trop peu nombreux, des médicaments dépourvus de nocivité.

LE BORATE DE ZINC EN THERAPEUTIQUE RHINOLOGIQUE

Nous avons employé la solution de borate de zinc colloïdal à 0,2 % chez 200 malades, dont 120 adultes et 80 enfants, l'âge des patients s'échelonnant de 16 mois à 75 ans.

Nous l'avons administrée en pulvérisations, à raison de 2 ou 3 pulvérisations dans chaque narine 4 à 6 fois par jour.

Cette solution n'a aucun goût, elle est pratiquement incolore, elle ne tache pas.

Tolérance.

Avant d'étudier la solution sur des cas pathologiques, nous l'avons employée chez des adultes à muqueuse nasale d'apparence saine, à titre de désinfection pré-opératoire (rhinoplasties et amygdalectomies).

Sur 20 cas expérimentés, nous n'avons relevé aucun signe d'intolérance, pas de douleur, ni de signe de sensibilisation.

Sur les cas pathologiques, nous avons 23 fois noté des picotements au moment des instillations, en général de courte durée. Jamais leur intensité n'a obligé à interrompre le traitement. Les malades se plaignant de picotements ont tous été des adultes. Aucun enfant ne s'est plaint du moindre inconfort.

EN RÉSUMÉ.

— Chez le sujet sain :

Cas expérimentés	20
Bonne tolérance	20

— Cas pathologiques :

	Adultes	Enfants	Total
Cas expérimentés ...	120	80	200
Bonne tolérance	97	80	177
Picotements	23	0	23

Résultats cliniques.

Envisageons d'abord les échecs. Ils concernent l'ozène et les sinusites chroniques.

Ozène. — Nous avons expérimenté le borate de zinc dans 5 cas de rhinite atrophique crouteuse. Les améliorations obtenues n'ont été que temporaires, et dues à l'action mécanique des pulvérisations. Cela ne peut guère étonner, étant donné la complexité des facteurs étiologiques de l'ozène. Il semble donc préférable de prescrire les huiles ou les corps mouillants pour faciliter le nettoyage, et les instillations à base de streptomycine ou de bactériophage.

Nombre de cas	Bons résultats	Echecs
5	0	5

Sinusite chronique. — 5 cas de sinusite chronique ont été traités. Les résultats, comme il est facile de le prévoir, sont médiocres. En effet, pour espérer obtenir un résultat, il faut porter le médicament in loco par ponction, et, si possible, après culture et étude de la résistance du germe aux divers antibiotiques.

Nombre de cas	Bons résultats	Echecs
5	0	5

Sinusite aiguë. — Nous avons expérimenté le borate de zinc dans 12 cas de sinusite aiguë. Ici, les résultats sont intéressants. Dans 3 cas nous avons obtenu la guérison par cette seule thérapeutique. Dans 9 autres cas, il a été nécessaire de pratiquer des ponctions suivies de lavage. Dans l'ensemble, nous avons obtenu une amélioration fonctionnelle importante, due à une fluidification des sécrétions et à une vasoconstriction nasale. Il faut d'ailleurs rappeler que dans les sinusites aiguës, le problème du drainage passe avant celui de l'infection et que les désinfectants puissants sont souvent inefficaces.

Nombre de cas	Bons résultats	Echecs partiels
12	3	9

Rhinites chroniques purulentes. — Nous avons, dans ces cas, obtenu un certain nombre de résultats intéressants.

Il s'agit là d'un cadre mal déterminé, où l'on rencontre les rhinites sans sinusite, suite d'une maladie infectieuse, ou ayant « trainé » par traitement insuffisant ou malformation anatomique ; les rhinites séquelles d'une intervention nasale (sinusite ancienne opérée et guérie mais ayant laissé une rhinite résiduelle) ; enfin un certain nombre de cas d'étiologie inconnue.

Dans ces cas, nous avons prolongé les pulvérisations pendant 15 jours.

La suppuration ou la formation de croûtes est atténuée ; la muqueuse se décongestionne, et la perméabilité nasale redevient satisfaisante. L'effet vaso-constricteur est parfaitement visible au speculum : la muqueuse se rétracte après instillation. Cette rétraction est cependant modérée, moins importante que celle obtenue avec la naphthazoline ou les corps voisins. Par contre, elle n'est suivie d'aucune vasodilatation secondaire.

EXEMPLES :

Observation n° 71. — P... Maria.

Rhinite purulente droite persistante chez une malade opérée il y a dix ans de sinusite maxillaire. 5 pulvérisations par jour. Disparition en dix jours.

Observation n° 94. — Ch... Jeanne.

Rhinite purulente bilatérale chez une femme opérée il y a quinze ans d'une pansinusite bilatérale. 5 pulvérisations par jour. Echec total.

Observation n° 17. — G... Jean.

Rhinite croûteuse du côté gauche. Instillations de borate de zinc 4 fois par jour. Amélioration importante, mais persistance d'une petite croûte.

Observation n° 21. — Cl... André.

Polypose gauche surinfectée. Instillations 5 fois par jour. Disparition du mucopus en dix jours.

Nombre de cas	Bons résultats	Echecs
32	18	14

Rhinites saisonnières. — Disons tout de suite qu'elles constituent sans doute la meilleure indication de la solution de borate de zinc. Nous avons traité 86 cas de rhinite saisonnière. Les résultats ont été très bons, puisque nous avons eu 67 cas favorables et 19 échecs.

Dès les premières pulvérisations, la sensation d'obstruction nasale diminue, les sécrétions se fluidifient. La guérison, jugée sur la disparition de l'obstruction nasale et des sécrétions muco-purulentes, survient en un temps variant de deux à cinq jours. L'activité du médicament ne semble pas s'épuiser en cas de récurrence.

EXEMPLES :

Observation n° 18. — S... Bernard.

Rhinite saisonnière muco-purulente bilatérale chez un enfant de 6 ans. 5 pulvérisations de borate de zinc par jour. Guérison en six jours.

Observation n° 9. — F... Jean.

Rhinite saisonnière bilatérale. 5 pulvérisations par jour. Guérison en trois jours.

Observation n° 127. — H... Sylvie.

Rhinite aiguë muco-purulente chez un enfant de 18 mois. Pulvérisations 5 fois par jour. Guérison en cinq jours.

Nombre de cas	Bons résultats	Echecs
86	67	19

Rhinite post-opératoire. — Nous avons employé le borate de zinc dans 17 cas de rhinite après intervention (résection de cloison nasale, rhinoplastie avec reposition).

Dans l'ensemble les résultats ont été satisfaisants, diminuant la purulence et les croutes, et raccourcissant la période d'obstruction nasale, souvent pénible après ces interventions.

Nombre de cas	Bons résultats	Echecs
17	12	5

Rhinites congestives. — Le borate de zinc s'est révélé précieux dans un certain nombre de cas, essentiellement à cause de son absence de vaso-dilatation secondaire.

Nous avons traité 43 cas; dans 34 cas, nous avons obtenu une importante amélioration et nous avons eu 9 échecs.

EXEMPLES :

Observation n° 24. — G... Albert.

Rhinite congestive à prédominance nocturne. 4 pulvérisa-

tions amènent une importante amélioration fonctionnelle, permettant au malade de se passer de vaso-constricteur. Le traitement est prolongé quinze jours. L'examen au spéculum montre une rétraction légère des cornets, et un retour de la muqueuse à la coloration normale.

Observation n° 142. — B... Claude.

Rhinite congestive bilatérale avec céphalées, récidivant après plusieurs cautérisations chimiques. 6 pulvérisations par jour. Disparition des céphalées et de l'obstruction nasale. Au spéculum, muqueuse moins congestive, cornets moins volumineux.

Observation n° 184. — N... André.

Rhinite congestive bilatérale, vraisemblablement consécutive à l'abus de vaso-constricteurs violents. 6 pulvérisations par jour. Amélioration lente mais progressive. Au 10^e jour, une perméabilité nasale satisfaisante est rétablie.

En conclusion, nous résumerons dans un tableau global les résultats que nous avons obtenus :

1° *Tolérance :*

	Adultes	Enfants	Total
Cas expérimentés	140	80	220
Bonne tolérance	112	80	192
Picotements	28	0	28

2° *Résultats thérapeutiques :*

	Nombre de cas	Bons résultats	Echecs
Rhinite congestive	43	34	9
Rhinite saisonnière	86	67	19
Rhinite purulente chronique	32	18	14
Ozène	5	0	5
Rhinite post-opératoire ...	17	12	5
Sinusite chronique	5	0	5
Sinusite aiguë	12	3	9
	200	134	66

CONCLUSIONS

Dans la pratique rhinologique journalière, on se trouve souvent en présence d'affections bénignes, capables d'évoluer spontanément vers la guérison, en l'absence de toute thérapeutique. Ces affections cependant sont très gênantes pour le malade, qui demande à être soulagé au plus vite. Mais il paraît disproportionné d'utiliser pour un coryza banal des médicaments majeurs, antibiotiques ou sulfamides. De même, l'emploi de vaso-constricteurs puissants, susceptibles de déclencher une vaso-dilatation secondaire persistante, et de léser plus ou moins l'épithélium, est discutable.

Or, il existe, dans le legs thérapeutique de nos prédécesseurs, des produits dont l'efficacité est prouvée par des années d'usage. Tels sont le bore et le zinc. Les borates sont connus depuis longtemps pour leurs qualités astringentes, les sels de zinc pour leurs propriétés antiseptiques. L'insolubilité des borates de zinc empêchait jusqu'ici l'application de ces qualités remarquables. La découverte d'un procédé de préparation et de stabilisation d'un borate de zinc colloïdal, présentant toutes les propriétés d'une solution, lève cet obstacle.

Evidemment inefficace contre les sinusites chroniques, l'ozone, donnant des résultats intéressants dans le traitement des sinusites aiguës et des rhinites chroniques purulentes, le borate de zinc trouve son indication majeure dans les rhinites muco-purulentes saisonnières. Dès les premières pulvérisations, la sensation d'obstruction nasale diminue, les sécrétions se fluidifient ; la guérison survient en un temps variable de 2 à 5 jours.

La toxicité générale du produit est à peu près nulle. La solution de borate de zinc colloïdal à 0,2 % n'altère pas sensiblement l'activité ciliaire et n'est donc pas dangereuse pour l'épithélium nasal, point important à souligner étant donné l'usage souvent abusif de la désinfection nasale à l'échelon familial.

La solution de borate de zinc colloïdal à 0,2 % mérite donc d'avoir sa place parmi les thérapeutiques nasales habituelles, du fait de son activité bactériostatique et de son action décongestive, sans négliger cet avantage essentiel que constitue son absence de toxicité.

Vu :

LE DOYEN :

L. BINET.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :

A. AUBIN.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,

SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

- AUBRY M. et SÉNÉCHAL G. — Un nouveau produit en thérapeutique rhinologique. *Bruxelles médical*, 20 janvier 1957, 37, n° 3, 97-100.
- Thérapeutique locale en rhinologie. *Le médecin libre*, février 1956, 30, n° 2, 7-8.
- Un nouveau produit en thérapeutique rhinologique. *L'avenir médical*, septembre 1955, 52, n° 7, 132-133.
- BLERALD S.L. — Les méthodes expérimentales d'étude du mouvement ciliaire. *Thèse*, Paris, 1955.
- BERUARD G. et GAUTHIER G. — A propos du borate de zinc. *L'avenir médical*, décembre 1956, 53, n° 10, 231-233.
- DOURIS. — Toxicologie moderne. Vigot, édit., Paris, 1951.
- FABRE, TRAHAUT et REGNIER. — Traitement d'urgence des intoxications. Doin, édit., Paris, 1957.
- MELISSINOS J.C. — Zinc. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, Traité Intoxications, Fasc. 16017.
- MERLE E. — Acide borique. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, Traité Intoxications, Fasc. 16034.
- OGIER et KOHN-ABREST. — Chimie toxicologique. Doin, édit., Paris, 1924.
- PROETZ A.N. — Effet des médicaments sur les cils du nez. *Ann. Oto-Rhino-Laryng.*, juin 1934, 10, 50.

- Physiologie nasale et ses rapports avec le coryza. *Ann. Oto-Rhino-Laryng.*, juin 1946, 55, n° 2, 306-311 ; *Ann. Oto-Rhino-Laryng.*, 1947, 64, n° 1-2, 221.
- Progrès récents dans la physiologie nasale. *Proc. Roy. Soc. Med.*, nov. 1948, 41, n° 11, 793-798.

TABLE DES MATIERES

Introduction	13
Historique	15
Propriétés chimiques — Préparation	19
Propriétés bactériostatiques	21
Toxicologie générale	23
Action sur la ponction ciliaire	27
Le borate de zinc en thérapeutique rhinologique	35
Conclusions	41
Bibliographie	43

